

DOI: 10.19538/j.ek2017110601



扫一扫下载指南原文

新生儿重症监护病房神经行为发育 评估方法专家指导意见

中华医学会儿科学分会康复学组

执 笔:陈艳妮,肖 农

特邀专家:鲍秀兰,华子瑜,李 明,刘维民,杨 健,杨 红,吴卫红

中图分类号: R72 文献标志码: C

【关键词】 新生儿重症监护病房;新生儿行为神经测定;磁共振成像

Keywords NICU; neonatal behavioral neurological assessment; MRI

随着我国医疗技术水平的提高,早产儿和危重新生儿的存活率明显增加。大量的研究显示,这些高危儿致残率较足月顺产新生儿高,且早期发现他们的神经行为问题并给予科学的干预,对于减少和减轻残疾有重要的意义。

20世纪80年代开始,我国的医学工作者开始关注婴儿的神经行为发育评估,先后引入丹佛发育筛查测试(Denver developmental screening test, DDST)、Gesell发育诊断量表(Gesell developmental schedule, GDS)、贝利婴儿发育量表(Bayley scales of infant development, BSID)等一些医学发达国家经典的涉及婴幼儿神经行为发育评估的方法,并且在参照一些经典方法的基础上研发了符合我国国情的新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)、儿童心理行为发育预警征象(warning sign for children mental and behavioral development, WSCMBD)、≤3岁婴幼儿发育量表,这些进展极大地推动了我国高危儿的神经行为发育评估和早期干预临床工作的开展。

新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)近年的蓬勃发展是医学技术进步的必然结果, NICU也是最早发现高危儿神经行为发育异常的场所。因此,随着医学模式的转变和生活

水平的提高, NICU救治成功的患儿早期神经行为发育评估及干预工作显得愈发重要。目前,美国等医学发达国家对NICU患儿的神经行为发育评估和病房干预已成为临床规范,我国的专业学者近年也在这方面做了一些引进和研发工作。由于NICU患儿的神经行为评估较大龄儿童有一定特殊性,再加之发育评估领域在我国的发展时间较短且相关人员接受的基础理论教育普遍不足,故这些方法在临床使用过程中有一些问题需要强调。鉴于此,中华医学会儿科学分会康复学组组织我国该领域的部分专家就中国大陆目前适用于NICU使用的神经行为发育评估方法进行讨论,并以指导意见的形式发表。另外,目前我国的临床工作中,影像学检查结果也常常被医务人员用于高危儿的神经发育评估,故本指导意见也特邀长期从事这方面研究的影像学专家,就影像学在高危儿神经行为发育评估中的作用、意义和临床问题,参与意见的讨论。

1 NBNA

1.1 概况 该方法源自美国学者Brazelton的新生儿行为评估法(neonatal behavioral assessment scale, NBAS)。NBAS是一种综合性行为和神经检查法,能较好地了解新生儿的行为特征,但是没有正常和异常行为之分,测试项目多、耗时长。中国医学科学院北京协和医院鲍秀兰教授吸收了法国学者

通讯作者:陈艳妮,电子信箱:chenyannichil@163.com;肖农,电子信箱:xiaonongwl@163.com

Amiel-Tison 的神经运动测定方法的优点,并结合自己的经验于1988年开始建立了以我国大陆儿童数据为背景的NBNA。多年的临床应用和研究显示,NBNA评分是一种适合在NICU开展,且简单易行、信度和效度相对可靠的评估方法。

1.2 临床使用价值研究 关于NBNA预测窒息儿预后的研究显示,生后7 d和12~14 d的NBNA评分对评估预后的敏感度和特异度分别为88.9%、88.6%和84.6%、97.4%^[1],其评估预后的价值优于缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)分度、头颅B超检查。多中心的协作组研究显示,NBNA测定可预测窒息儿和HIE预后^[1-2];邵洁等^[3]研究表明,NBNA能预测新生儿胆红素脑病的预后。张晓燕等^[4]研究表明,可预测早产儿脑损伤的程度和预后。杨谦等^[5]和高树辉等^[6]研究表明,存在围生期高危因素的患儿NBNA评分低与宫内窘迫、妊娠期高血压疾病、足月小样儿等围产高危因素密切相关。因此,NBNA评分可作为新生儿早期筛查的敏感指标。

NBNA强调医务人员在进行神经行为评估的同时,也强调和父母共享观察,并解读这些行为,适用于高危儿从出生到3个月的早期干预。孟群等^[7]采用NBNA对早产儿父母进行宣教,使父母在认识早产儿各种行为能力的同时,接受早期干预的概念,为后期积极参与儿童保健工作打下了基础。

1.3 适用范围 NBNA方法适合于足月新生儿,早产儿要等到矫正胎龄40周后检查。足月窒息儿要在生后3 d检查。

1.4 使用中注意的问题 婴儿有6种状态,即深睡眠期、浅睡眠期、嗜睡期、安静觉醒期、活动觉醒期和哭泣期。NBNA中每个检查项目均对应新生儿不同的状态,如视、听习惯化检查需要在浅睡眠状态下进行,肌张力检查需要在安静觉醒状态下进行,如果检查项目不在相应的状态下进行,检查的可信度有限,导致评估结果出现偏差,尤其在哭闹和紧张状态下检查肌张力,常常会导致肌张力高的错误评估结果。此外,NBNA评分过程中强调和父母共享观察,并给予针对性指导。

综上,NBNA评分不仅是临床实用的评估工具,也在高危儿早期干预方面有一定作用。

2 全身运动(general movements, GMs)评估

2.1 概况

GMs评估是由欧洲发育神经学之父

Heinz Prechtl于1990年创立的,是一种针对早产儿、足月新生儿、5月龄以内小婴儿的评估方法,是通过自发性运动的质量评价,以预测后期神经发育结局是否存在脑性瘫痪等严重的发育障碍。

2.2 临床使用价值研究 GMs评估是一种观察性的早期神经发育检查工具。GMs评估最重要的意义是用于早期诊断神经系统是否受到损伤,对于后期是否发展为脑性瘫痪具有很高的预测价值。早产和足月阶段的痉挛-同步性GMs是痉挛型脑性瘫痪特异的预测指标,3~5月龄的不安运动缺乏是预测脑性瘫痪的敏感指标,3月龄选择性远端运动的不对称可用于预测单侧性脑性瘫痪,GMs的某些特点能够帮助预测非痉挛型脑性瘫痪。GMs评估在临床上可以应用于高危儿随访和发育监测项目,如果联合使用神经影像学技术[尤其是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]以及其他神经学评估,预测意义更大。

复旦大学附属儿童医院杨红教授团队自2003年开始引进并推广GMs评估,研究表明,在高危新生儿出生后4~5个月内应用GMs评估可以就后期神经发育结局作出准确有效的预测,尤其对于脑性瘫痪的预测价值相当高。通过对9000多例的评估和随访表明,GMs评估是我国早产儿及新生儿早期诊断神经系统损伤的一种有效方法^[8]。目前,国内已有不少研究发现,在早产儿、化脓性脑膜炎等高危新生儿中,GMs评估对于脑性瘫痪等运动发育结局具有良好的预测价值。上海市闵行区妇幼保健院在妇幼保健的高危儿基层管理网络中纳入GMs评估,形成了相应的临床应用管理规范^[9]。

2.3 适用范围 适用于所有的出生到矫正胎龄5个月以内的小婴儿,尤其适用于早产等高危儿的神经发育损伤的预测。

2.4 使用中注意的问题 由于该方法主要是通过行为观察来评价,测评者需获得欧洲GM Trust培训合格证书后才可应用。测评人员一定要掌握正常和异常婴儿的GMs模式,特别是对早产儿的熟悉,只有这样才能确保所做测评结果可靠。另外,国内外文献显示,矫正胎龄3月龄后的测评结果对神经系统的损伤预估更为有效,故对3月龄前的测评结果要谨慎面对,不能随意下结论,并严密追踪观察。

3 婴儿运动能力测评 (test of infant motor performance, TIMP)

3.1 概况 TIMP第1版由Girolami于1983年创建,包括43项检测项目。随着研究的深入,并采纳临床应用后的反馈意见,研发者们又修订出包括53项的第2版(1993年)、59项的第3版(1995年)、42项的第4版(首先制定了年龄相关的评分标准)和第5版(2005年)及简式TIMP适合用于筛查或者用于评估身体虚弱而不能完成全部TIMP检测的婴儿。

3.2 临床使用价值研究 由于主要针对运动发育的评估和适用于早产儿的独特性,TIMP已逐渐在世界多个国家推广应用。关于TIMP临床意义的研究主要集中在3个方面。

首先是TIMP在早期识别早产儿运动能力异常的研究。巴西学者应用TIMP评估早产儿及足月儿运动发育,结果表明,早产儿运动发育受损较同龄足月儿明显^[10]。Guimarães等^[10]将早产及足月儿TIMP评分进行比较,发现胎龄28~33周的早产儿,当其矫正胎龄为38~40周时的TIMP评分显著低于足月儿38~40周龄的TIMP评分,提示TIMP在早产儿评估中的重要性。

其次是TIMP可以早期识别疾病所致的运动发育异常。婴儿3个月时接受TIMP评估显示运动发育落后者,其发展成脑性瘫痪的可能性更大^[11]。矫正胎龄4个月婴儿的TIMP评估可以很好地预测该婴儿12个月时的运动发育情况^[12]。Barbosa等^[13]将同年龄段脑性瘫痪、发育迟缓及正常儿童TIMP各项目的评分进行比较,结果显示,发展成脑性瘫痪的患儿在矫正胎龄9周及12~13周时,其与伸展模式相关的项目结果得分高,而抗重力及屈曲模式相关项目的得分低。Kloze等^[14]对64例唐氏综合征患儿和77名正常对照儿童进行TIMP测试,结果表明,唐氏综合征患儿运动落后于正常对照儿童,尤其在头部控制、抗重力的姿势、躯干控制能力等几个项目尤为明显。另有学者研究认为,3月龄时俯卧位髋关节外展角度小,能间接提示姿势性肌张力高,且与脑白质异常有一定的关联性。

第3方面是TIMP在早期识别运动发育障碍上有很大优势。朝鲜的研究者将TIMP与BSID表进行比较,结果表明,TIMP可用于早产儿运动评估,

且与BSID评分有较好的相关性^[15]。我国学者陈艳妮的研究团队将早产儿的TIMP原始分与GDS粗大运动发育商进行统计,研究显示,TIMP原始分的分级与GDS大运动发育商分级存在相关性,其12~13周的相关性较8~9周龄时更高^[16],这与Kolobe等^[17]应用TIMP预测学龄期儿童运动能力的研究结果一致,即纠正胎龄4、8、12周的TIMP评分降低,并可以预测学龄期运动发育落后,尤其是纠正胎龄12周的预测度更高。还有学者研究显示,3月龄的TIMP评分与1岁时BSID评分相关^[18]。

需要特别指出的是,TIMP在高危儿家长宣教方面研究显示,该方法适合于指导家长如何在日常生活中干预患儿,并对患儿的运动发育进步有非常积极的作用^[19-20]。

3.3 适用范围 其适用对象包括胎龄34周的早产儿到纠正月龄17周的婴儿。在孩子的嗜睡期、安静觉醒期、活动觉醒期均可测评,有心电监护的婴儿同样可以测评。该方法首次由西安市儿童医院陈艳妮医生团队引入我国,并于2014年正式发表了第1篇基于我国儿童数据的研究文章^[16],目前该方法在我国处于临床研究阶段,近年陆续将有基于我国儿童的多中心研究数据的文章发表,以便进一步实现临床的推广工作。

3.4 使用中注意的问题 该方法是通过观察和引导项目结合来实现的,针对早产儿或虚弱的新生儿进行TIMP引导项目测评时一定要注意保护动作,特别是在进行头的抗重力运动相关的项目时(即与头控相关的项目),以确保测试中的安全。这种测试方法可以中断,但要在24 h内完成。当一项内容测评1次不满意时可以重复,但不可以重复3次以上。

4 婴儿行为观察 (neonatal behavioral observation, NBO)

4.1 概况 美国Nugent教授将NBAS改良简化为18项NBO,明确的目标是向父母们展示新生儿的行為能力,从而加强亲子关系,并为家庭环境调整以适应婴儿发育起到积极作用,其可增进临床医生和家庭间的相互了解和互动。NBO可以被描述为一个个性化、以婴儿为重、以家庭为中心的观察系统。NBO可用于诸多环境中,既包括住院环境,也包括门诊和家庭环境。

4.2 临床使用价值研究 NBO用于显示出每个婴儿在哪方面需要辅助支持,以及需要辅助支持的种类。因此,NBO被设计用来帮助临床医生和护理者识别出婴儿需要辅助支持之处,以及了解专业人员该如何提供帮助。也可以用来指导父母们用最合适的方法来管理婴儿睡眠、喂食和啼哭行为,并响应婴儿个体的需求,增进孩子的自我管理能力以及与养育者的情感互动。

研究表明,由于采用了NBO,临床医生与家庭的互动明显得到改善。父母们学到了关于他们婴儿的新知识,从而能更好地观察他们婴儿的行为,同时,临床医生与父母的需求更加一致。在一项持续9个月的跟踪调查中发现,儿科住院医生在NICU和门诊部使用NBO,对新生儿行为评定和他们对新生儿父母互动得到了明显的改善。

4.3 适用范围 适合用于从出生到矫正胎龄3个月的婴儿,可在多个环境下使用。目前,该方法在我国处于引入的初期,2015年和2016年举办2次相关的学习班,目前期待以我国样本为基础的临床研究文章发表,以便指导临床的准确使用。

4.4 使用中注意事项 NBO不用于神经行为发育程度的评估。NBO使用中必须灵活实施,实施项目的顺序决定于婴儿的状态,假如婴儿处于睡眠状态,则从婴儿的习惯化项目开始实施,如果婴儿是在啼哭,则配合婴儿的状态,从安抚项目开始。所以,NBO的实施由多个因素决定,包括婴儿的健康状况、父母关注或关心的内容等。

在观察过程中,婴儿如果表现出恐惧等压力行为,则暂停或停止相关检查。同时,NBO实施中一定强调父母的参与。很重要的一点是,要明确父母对婴儿的了解情况,比如啼哭或安抚的过程,以及他们对这些行为的解释。因此,NBO使用中需要充分的时间观察和交流,适合在家访时使用。

5 头颅MRI

随着头颅MRI技术的普及,该方法在儿童脑发育和疾病诊治方面的作用被大家重视和普遍使用。然而,由于新生儿特别是早产儿头颅MRI的基础数据有限,故在临床工作中易出现一些检查数据判断不当的现象,下面对早产儿、危重新生儿及婴儿早期临床常出现的相关不当现象提出以下意见。

5.1 新生儿的弥漫性白质高信号(diffuse exc-

sive high signal intensity, DEHSI)的意见 DEHSI是T2加权成像(T2WI)脑室周围白质和皮层下白质的弥漫性高信号^[21],弥散加权成像术(diffusion weighted imaging, DWI)通常显示表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值升高^[22-23]。临床上易将该表现的早产儿误诊为HIE。目前认为,DEHSI系轻度白质异常或发育过程延迟的表现,多见于早产儿,但该诊断不适用于矫正胎龄<36周的新生儿^[24]。目前的随访研究并未在单纯的DEHSI人群中发现神经发育异常^[22-23,25]。

5.2 HIE诊断中的意见 目前,部分基层医院仍采用CT检查,特别是对于早产儿,一经发现白质低密度常过度诊断为HIE。同样,新生儿特别是早产儿脑白质发育不完善,此时脑白质含水量丰富,可出现暂时性DEHSI,造成脑室周围白质和皮层下白质的弥漫性CT低密度、T2WI上高信号。故不能仅凭此征象诊断HIE。同样也不能仅凭常规MRI提示DEHSI来诊断HIE。

HIE的诊断有严格的临床表现和病史要求,MRI只是辅助诊断手段和预后判断的参考^[26]。常规MRI检查结合早期行DWI或磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检查,有利于提高对HIE预后的判断。当ADC值减低和乳酸/N-乙酰天冬氨酸(Lac/NAA)比值升高,多预示患儿预后不良。但值得注意的是,DWI在损伤后1h内可能会低估损伤的范围,而在1周左右时会出现“假正常化”^[27]。此外,在低温治疗后3~10d,ADC值仍可用于HIE严重程度评估^[28-29]。

5.3 MRI在胆红素脑病诊断中的意见 目前,新生儿胆红素脑病有仅凭MRI检查过度诊断的现象。根据双侧苍白球T1WI对称性高信号作为诊断依据显然不妥,因为此征象也与宫内时母体激素分泌水平相关,随着新生儿MRI检查日龄增加,基底节区高信号会逐渐降低^[30]。故本病诊断需充分结合高胆红素血症的严重程度及暴露时间^[31]。常规MRI序列上,基底节区苍白球等核团由T1WI高信号转为T2WI高信号是慢性期特征性表现,T2WI高信号的出现多提示患儿预后不良^[31]。因此,MRI随诊复查对预后判定具有重要价值。

5.4 CT对脑发育的评估意见 CT虽在诊断颅内出血性病变时具有一定的优势,但由于新生儿脑组织含水量高,灰白质对比度欠佳,故与弥漫性脑水肿引起的低密度难以鉴别。另外,CT会造成人

体伤害,增加罹患癌症的风险^[32]。因此,在评估脑发育时,CT的应用受到限制,不主张使用。

总之,针对NICU患儿进行神经行为发育评估及早期干预,对这些婴儿的康复有非常重要的作用,有必要成为临床工作的常规内容。这方面工作国内开展较晚,且规范的教育培训体系不完善,目前大部分使用的方法是国外引入或改良的,这就需要我们使用者一方面要加强自我的专业知识学习,另一方面在临床使用前要了解该方法是否有充足的国内临床研究数据,证实这一方法在国内使用的科学性和可行性。国内这方面专业人员有责任和义务研发以我国患儿为背景的、适应我国国情的新方法,鲍秀兰教授在这方面给我们做出了榜样。

参考文献

- [1] 鲍秀兰,李着算,虞人杰,等.足月窒息儿智能发育评价[J].中国生育健康杂志,1993,4(2):66-69.
- [2] 鲍秀兰.新生儿行为神经测定在预报新生儿缺氧缺血性脑病预后中的意义[J].中国实用儿科杂志,1995,10(2):84-86.
- [3] 邵洁,孙眉月.新生儿行为神经测定在预报胆红素脑病中的意义[J].中华儿科杂志,1997,23(10):527-529.
- [4] 张晓燕,芦红茹,宋红霞,等.20项新生儿行为神经测定评分法对早产儿脑发育及脑损伤的评价[J].中国儿童保健杂志,2010,18(2):159-162.
- [5] 杨谦,李坤文,沈文莉,等.新生儿行为神经测定在围产期高危儿脑损伤应用价值探讨[J].中国儿童保健杂志,1996,4(1):10-12.
- [6] 高树辉,陈小强,林秀雯,等.妊娠期糖尿病对新生儿神经行为发育的影响[J].中国妇幼保健,2015,30(14):2198-2200.
- [7] 孟群,张菊玲,周小芬.新生儿行为神经评分法对早产儿父母的影响[J].江西医学院学报,2009,49(10):79-80.
- [8] 陈鸣,朱默,邵肖梅,等.全身运动评估对极低出生体重早产儿运动发育结局的预测价值[J].中国儿童保健杂志,2012,20(12):1067-1069.
- [9] 李云,杨红,肖丽萍,等.全身运动评估技术在上海市闵行区高危儿管理中的应用规范初探[J].中国儿童保健杂志,2013,21(4):444-446.
- [10] Guimarães CL,Reinaux CM,Botelho AC,et al. Motor development evaluated by Test of Infant Motor Performance: comparison between preterm and full-term infants[J]. Rev Bras Fisioter,2011,15(5):357-362.
- [11] Barbosa VM,Campbell SK,Berbaum M. Discriminating infants from different developmental outcome groups using the Test of Infant Motor Performance (TIMP) item responses [J]. Pediatr Phys Ther,2007,19(19):28-39.
- [12] Campbell SK,Kolobe TH,Wright BD,et al. Validity of the Test of Infant Motor Performance for prediction of 6-, 9- and 12-month scores on the Alberta Infant Motor Scale [J]. Dev Med Child Neurol,2002,44(4):263-272.
- [13] Barbosa VM,Campbell SK,Smith E,et al. Comparison of test of infant motor performance (TIMP) item responses among children with cerebral palsy, developmental delay, and typical development [J]. Am J Occup Ther,2005,59(4):446-456.
- [14] Kloze A,Brzuszkiewicz-Kuzmicka G,Czyzewski P. Use of the TIMP in assessment of motor development of infants with Down syndrome [J]. Pediatr Phys Ther,2016,28(1):40-45.
- [15] Kim SA,Lee YJ,Lee YG. Predictive value of Test of Infant Motor Performance for infants based on correlation between TIMP and Bayley Scales of Infant Development [J]. Ann Rehabil Med,2011,35(6):860-866.
- [16] 贺莉,邵冬冬,杜慧莹,等.婴儿运动能力测试对早产儿纠正胎龄8~9周及12~13周运动能力的评估作用[J].中国儿童保健杂志,2014,22(3):252-254.
- [17] Kolobe TH,Bulanda M,Susman L. Predicting motor outcome at preschool age for infants tested at 7, 30, 60, and 90 days after term age using the Test of Infant Motor Performance [J]. Phys Ther,2004,84(12):1144-1156.
- [18] Shehee L,Coker-Bolt P,Barbour A,et al. Predicting motor outcomes with 3 month prone hip angles in premature infants [J]. J Pediatr Rehabil Med,2016,9(3):231-236.
- [19] Dusing SC,Murray T,Stern M. Parent preferences for motor development education in the neonatal intensive care unit [J]. Pediatr Phys Ther,2008,20(4):363-368.
- [20] Goldstein LA,Campbell SK. Effectiveness of the Test of Infant Motor Performance as an educational tool for mothers [J]. Pediatr Phys Ther,2008,20(2):152-159.
- [21] Maalouf EF,Duggan PJ,Rutherford MA,et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants [J]. J Pediatr,1999,135(3):351-357.
- [22] Calloni SF,Cinnante CM,Bassi L,et al. Neurodevelopmental outcome at 36 months in very low birth weight premature infants with MR diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) of cerebral white matter [J]. Radiol Med,2015,120(11):1056-1063.
- [23] Leitner Y,Weinstein M,Myers V,et al. Diffuse excessive high signal intensity in low-risk preterm infants at term-equivalent age does not predict outcome at 1 year: a prospective study [J]. Neuroradiology,2014,56(8):669-678.
- [24] Dyet LE,Kennea N,Counsell SJ,et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment [J]. Pediatrics,2006,118(2):536-548.
- [25] Kidokoro H,Anderson PJ,Doyle LW,et al. High signal intensity on T2-weighted MR imaging at term-equivalent age in preterm infants does not predict 2-year neurodevelopmental outcomes [J]. AJNR,2011,32(11):2005-2010.
- [26] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑

- 病诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8):584.
- [27] Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(4):397-403.
- [28] Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Pediatr (Rio J), 2015, 91(6 Suppl 1):78-83.
- [29] Lee YK, Penn A, Patel M, et al. Hypothermia-treated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: optimal timing of quantitative ADC measurement to predict disease severity [J]. Neuroradiol J, 2017, 30(1):28-35.
- [30] 贾桂静, 龚静山, 丁晖, 等. 新生儿苍白球及下丘脑T1WI对称性高信号危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(15):1171-1174.
- [31] 毛健, 富建华, 陈丽英, 等. 重度高胆红素血症新生儿苍白球磁共振成像特征及其临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1):24-29.
- [32] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure [J]. N Engl J Med, 2007, 357(22):2277-2284.

(2017-08-01 收稿)